Амантадин в лечении пациентов с нарушением сознания

Кондратьева Е.А.

Доклад выполнен при поддержке компании Мерц - Фарма

- Анатомические особенности подкорковых ядер
- Варианты поражения подкорковых ядер у нейрореанимационных больных
- Клинические проявления дофаминергической избыточности и недостаточности
- Показания и противопоказания к использованию амантадина у больных с нарушением сознания

Как лечить пациентов с длительным нарушением сознания ?

Поддержание восстановительных процессов (нейропластичности)

- ✓ Общие приемы реабилитации
- ✓ Фармакологические препараты (ноотропы)
- ✓ Стимуляция таламусов- глубокая стимуляция мозга

Транскраниальная прямая стимуляция

On-off effect – (функциональные перестройки)

- ✓ Золпидем
- ✓Интратекальный баклофен (ITB)
- ✓Бензодиазепины

Пробуждающие» препараты у пациентов с нарушением сознания

LEADING ARTICLE

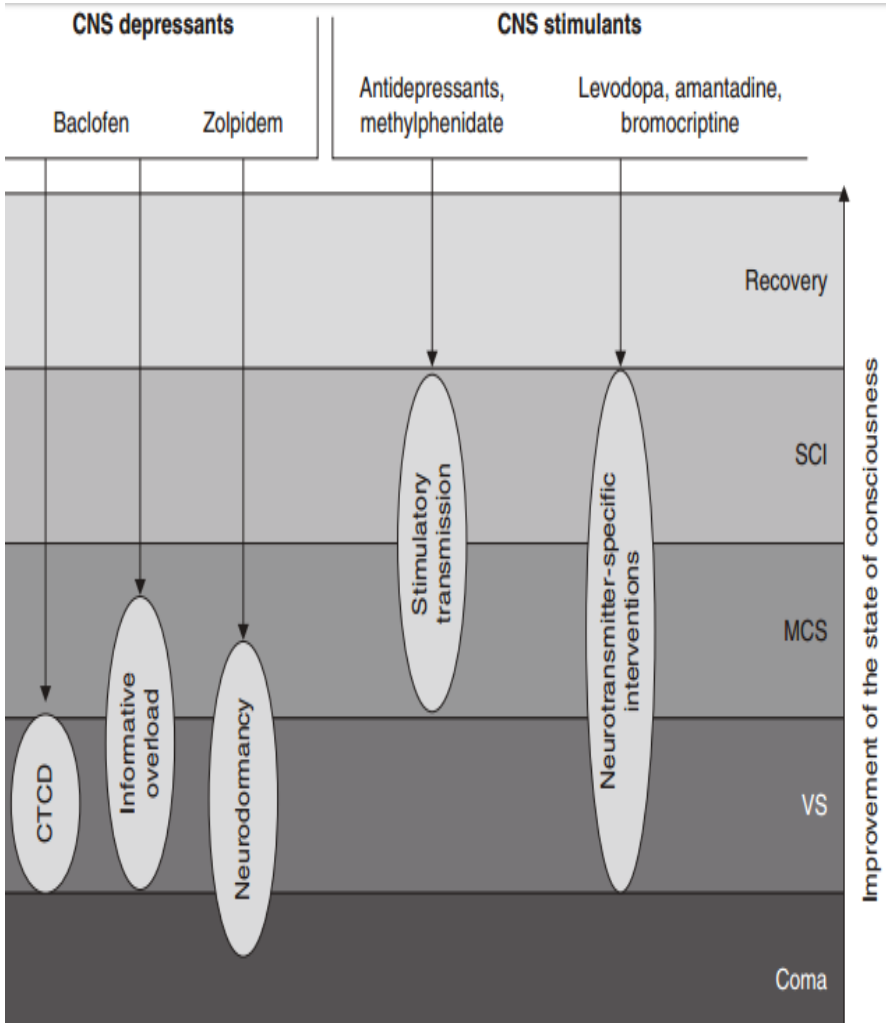
CNS Drugs 2010; 24 (8): 625-638
1172-7047/10/0008-0625/$49.95/0

Awakenings and Awareness Recovery in Disorders of Consciousness

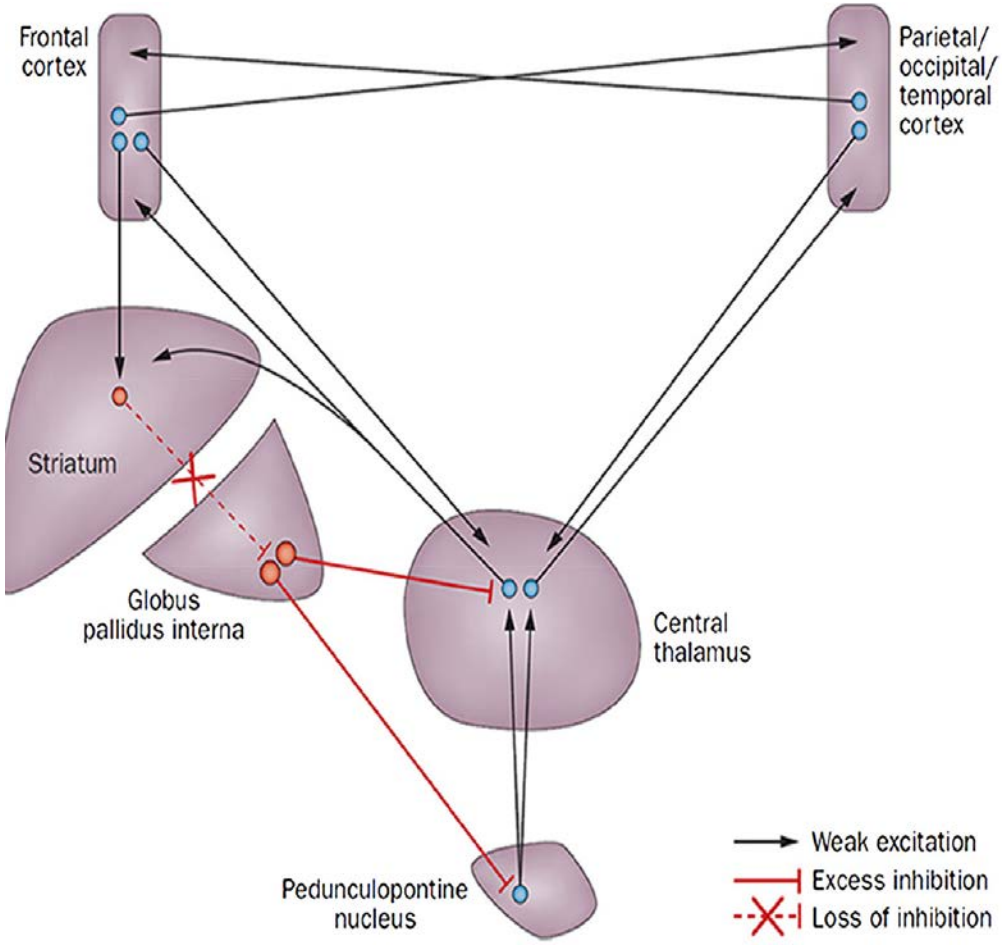
Is There a Role for Drugs?

Francesca Pistoia,[1,2] *Elisa Mura,*[3] *Stefano Govoni,*[3] *Massimo Fini*[4] and *Marco Sarà*[1]

- ✓**Амантадин**
- ✓**Золпидем**



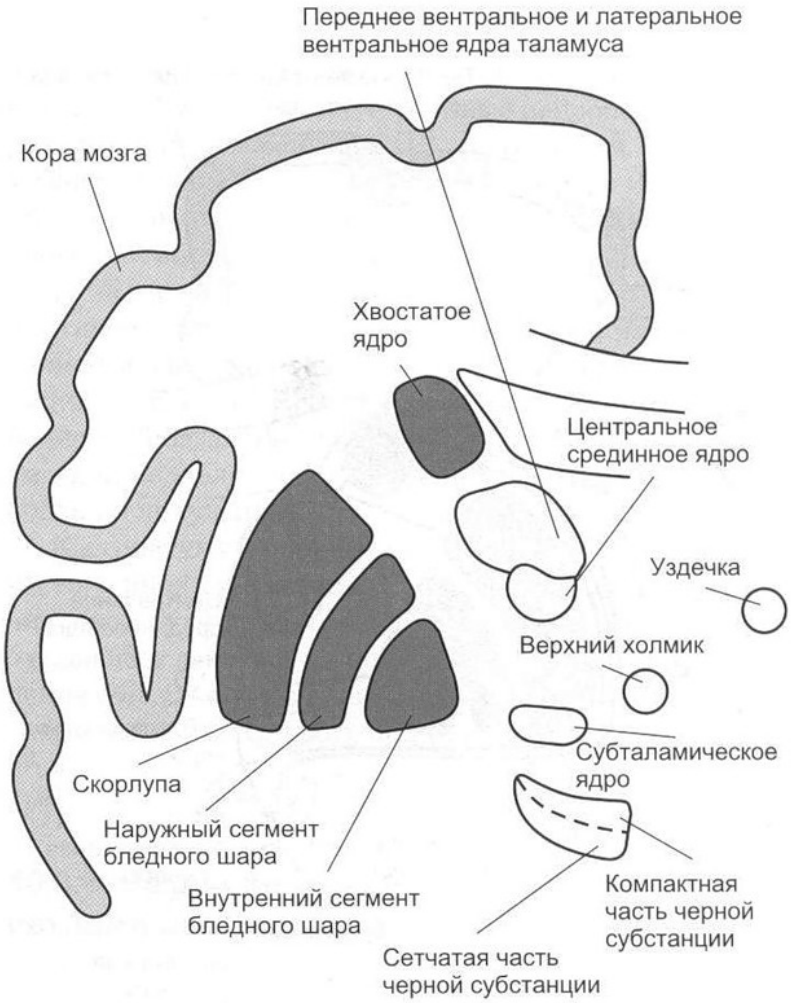
Гипотеза действия препаратов, активирующих выход из ВС- mesocircuit hypothesis N. Schiff, 2010

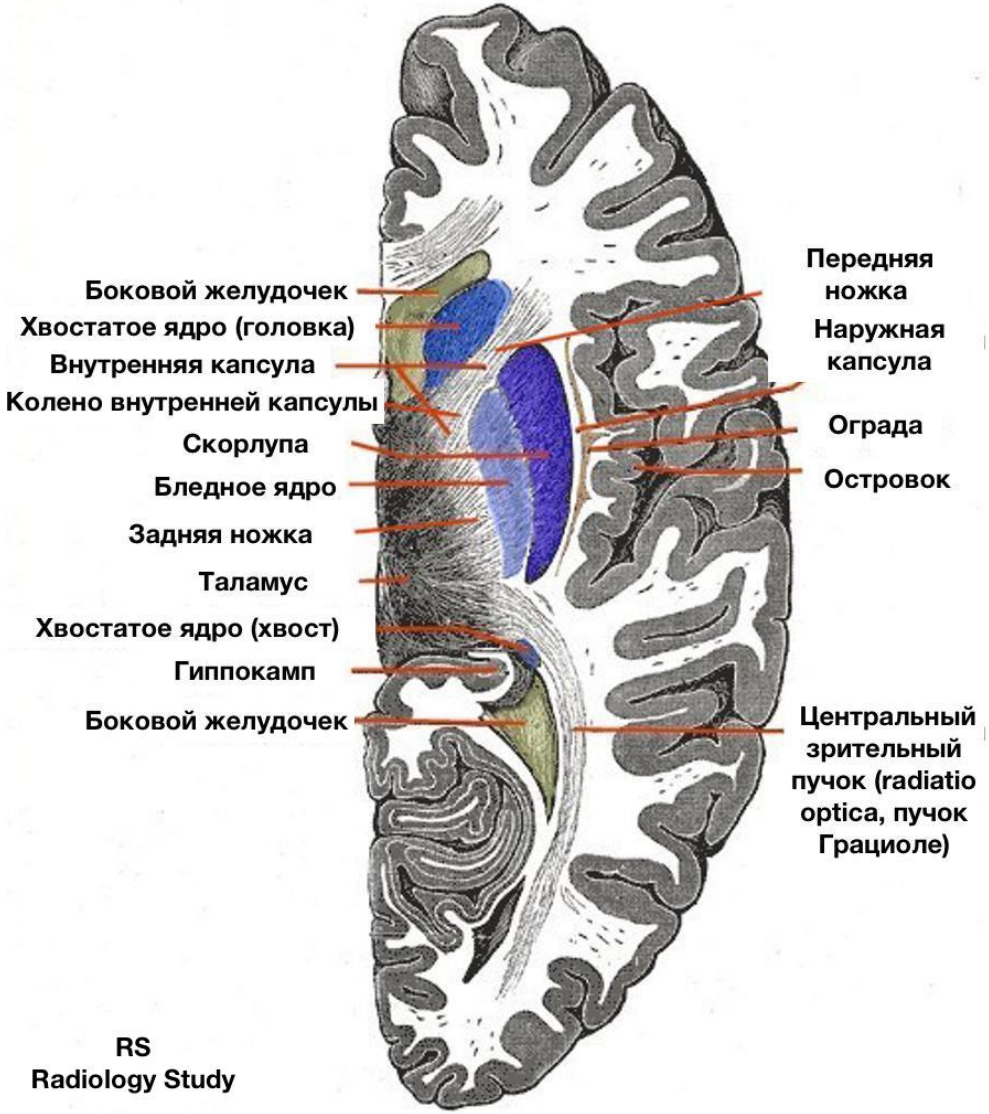


Giacino et al, 2014

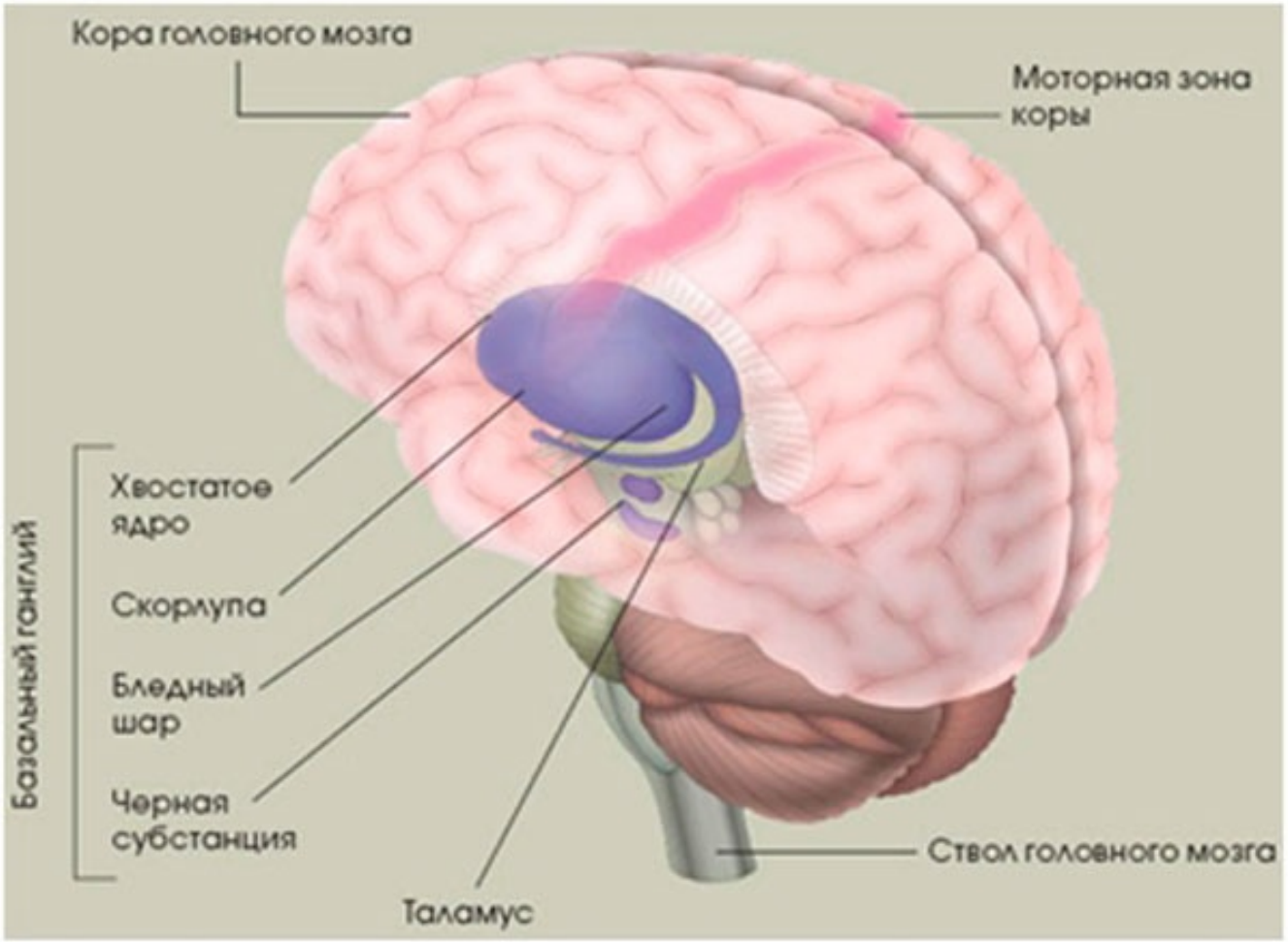
ПОВРЕЖДЕНИЕ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Базальные ганглии





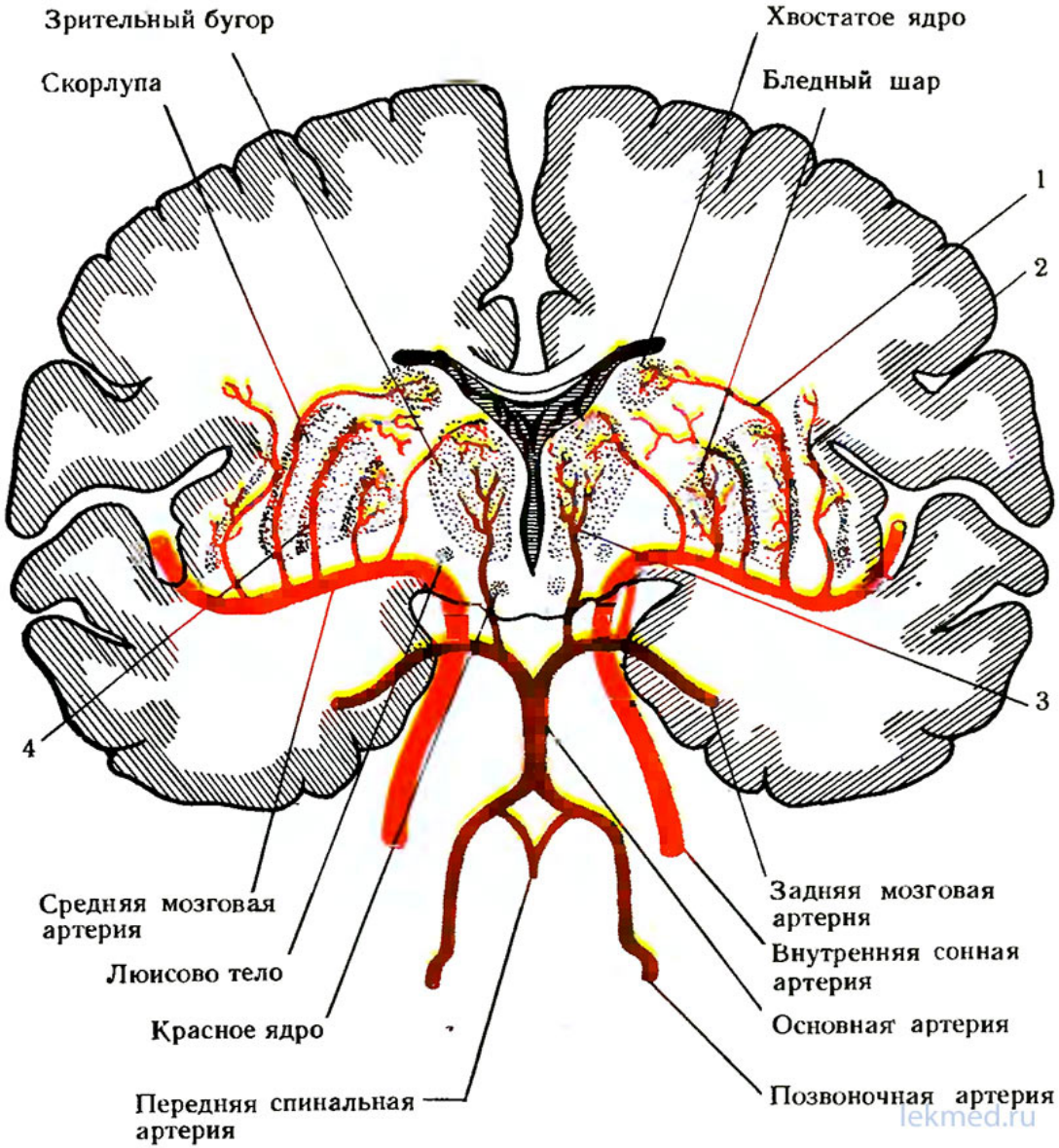
Базальные ганглии



Стриоталамокортикальная система

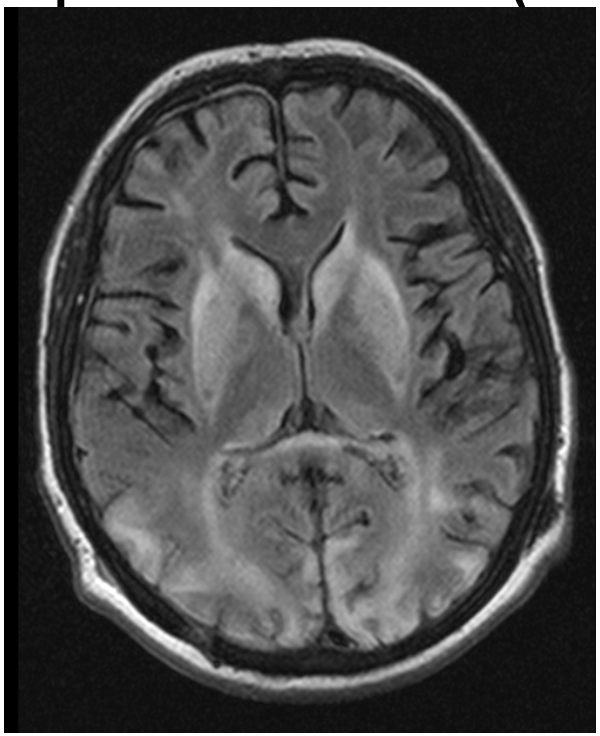
Кровоснабжение подкорковых ядер

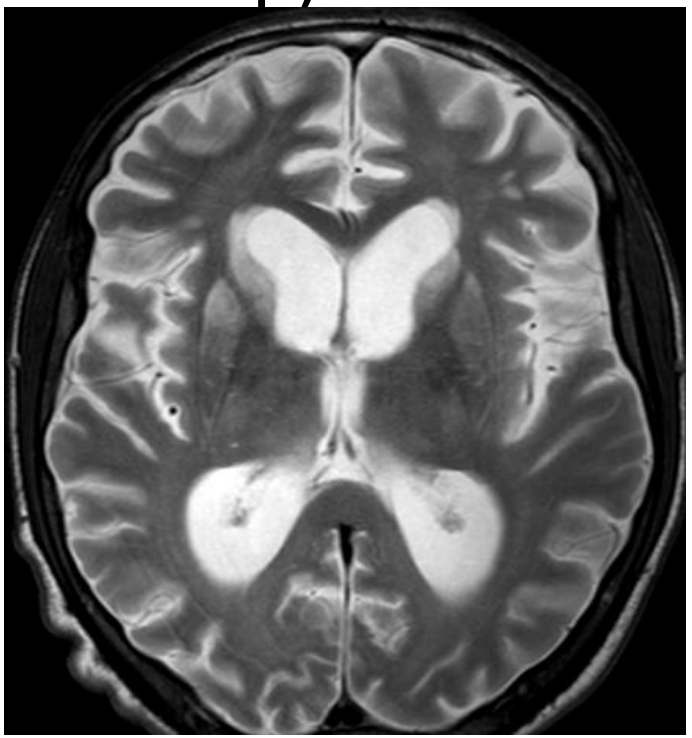
- **ПМА** – головку и наружную часть хвостатого ядра; передние отделы чечевицеобразного (лентикулярного) ядра;
- **СМА –** части хвостатого и чечевицеобразного ядер;
- **ЗМА-** задняя часть хвостатого ядра


Зрительный бугор
Скорлупа
Хвостатое ядро
Бледный шар
1
2
3
4
Средняя мозговая артерия
Люисово тело
Красное ядро
Передняя спинальная артерия
Задняя мозговая артерия
Внутренняя сонная артерия
Основная артерия
Позвоночная артерия

Двустороннее поражение подкорковых ядер

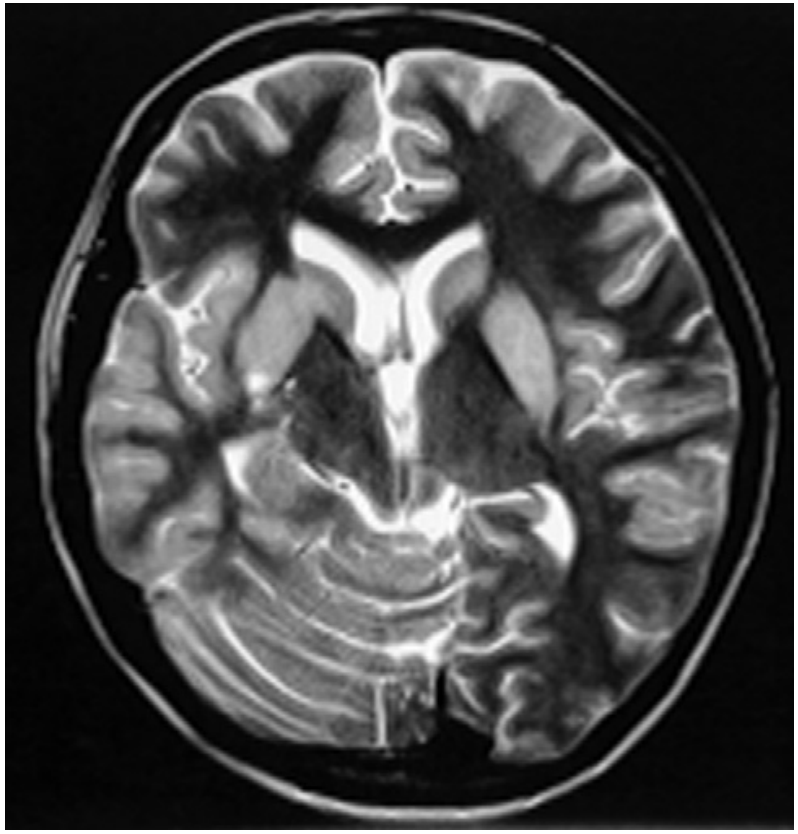
- Гипоксического характера: остановка сердечной деятельности, отравление угарным газом (бледный шар)





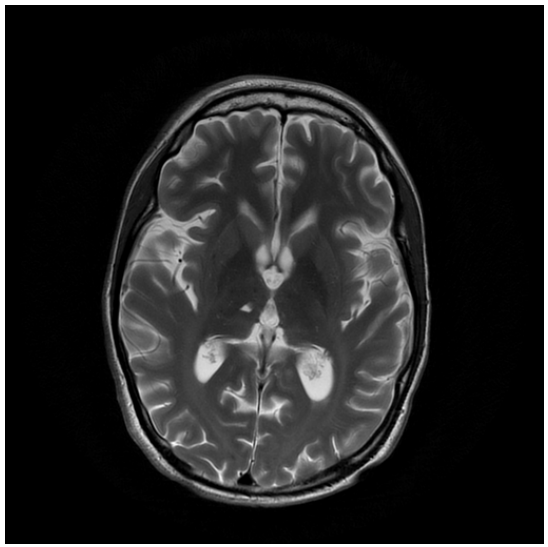
Двустороннее поражение подкорковых ядер

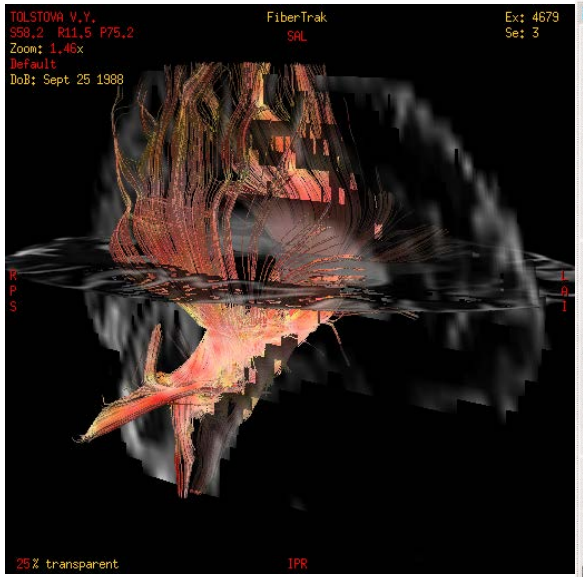
Метаболические нарушения

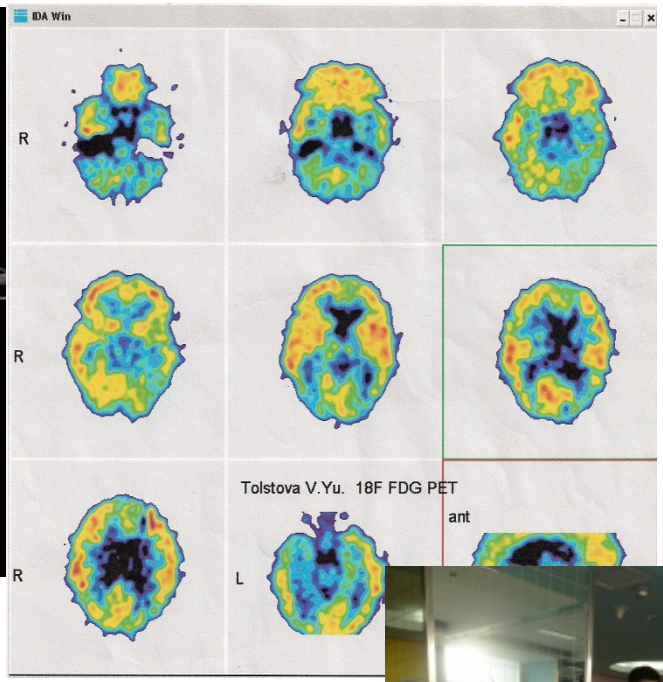


Экстрапонтинный миелинолиз

Пациентка Т., 23 лет 10 мес после **ДАП 3 ст-** вегетативное состояние

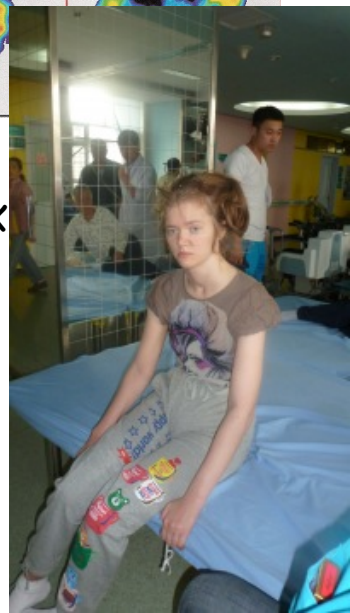






МРТ пациентки Т. Очаги поражения в субкортикальных отделах, в мозолистом теле, в правом и левом таламусах, в стволе мозга. Выраженное разрушение правого кортико-спинального тракта на уровне моста, проводники мозолистого тела в левой половине ствола и валика повреждены.

Гипометаболизм в коре обеих лобных долей, левой височной доле, мозжечке



- Основным медиатором хвостатого ядра

(и скорлупы) является дофамин - 70-80% всего дофамина мозга

- Хвостатое ядро богато серотонином и ацетилхолином

Клинические проявления гипер и гипоактивности дофаминергической системы

Дофаминомиментическое состояние (избыток дофамина):

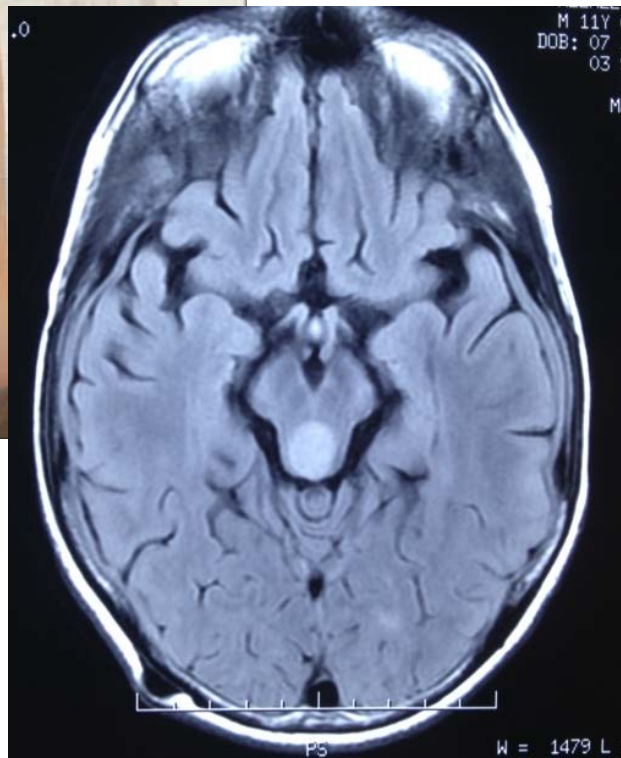
- Гиперкинезы, дискинезии, бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение

Клинические проявления гипер- и гипоактивности дофаминергической системы

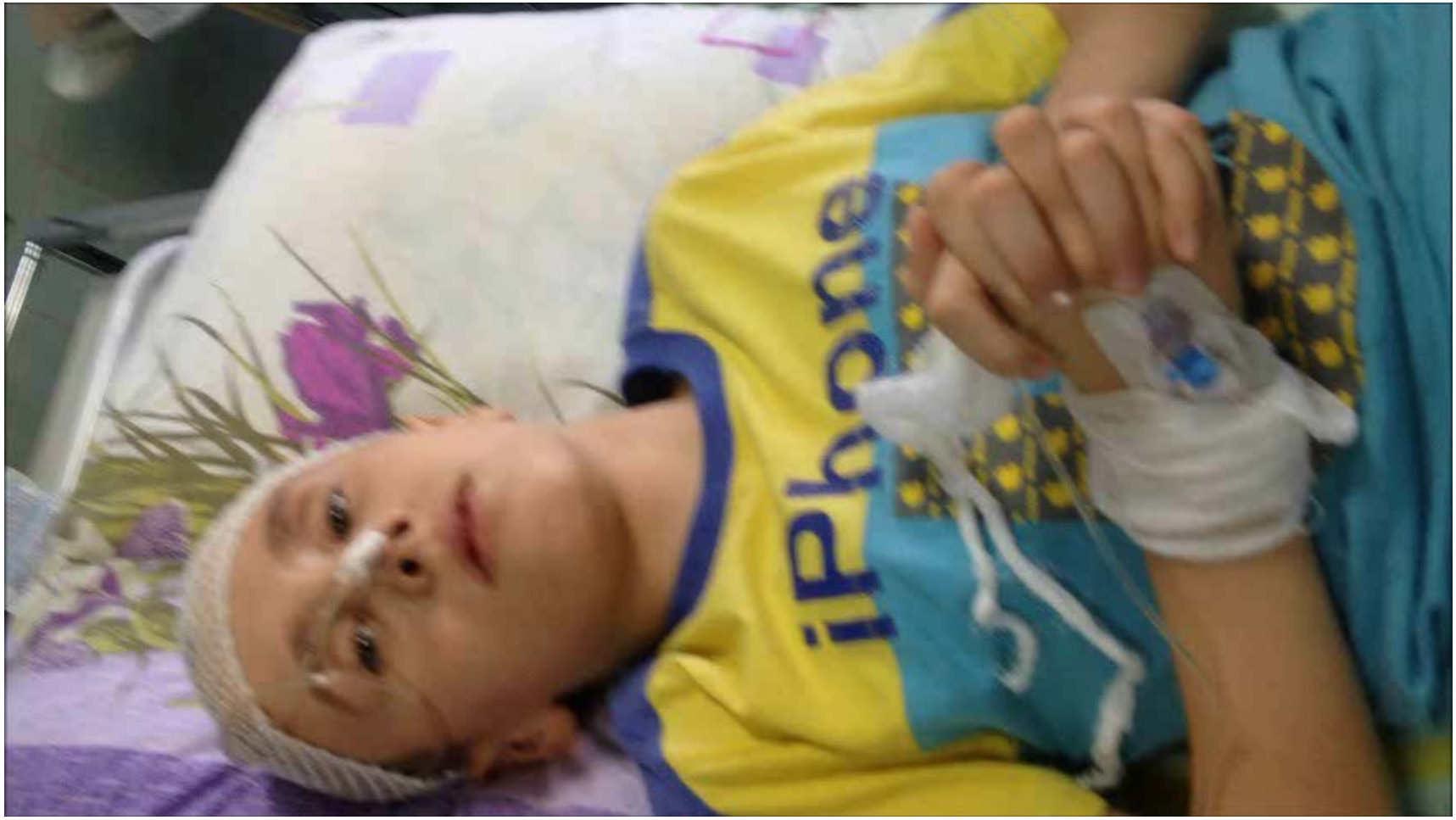
Дофаминолитическое состояние (недостаток дофамина):

- Повышение тонуса по пластическому типу, тремор покоя, акатизия, гиперрефлексия, гипо или олигокинезия, гипомимия. Эмбриональная поза, сальность кожных покровов.

Пациент Д. 11 лет, опухоль покрышки среднего мозга



Тот же пациент через 9 дней после начала лечения амантадином в виде в/в инфузии



Амантадин сульфат

- ✓ Увеличивает количество допамина в пресинаптических терминалях (подавляет захват допамина, активирую D2 допаминергические рецепторы)
- ✓ Антагонист NMDA рецепторов
- ✓ Увеличивает высвобождение АцХ в стриатуме
- ✓ Увеличивает активность нейротрофических факторов, воздействует на нейрорепаративные процессы
- ✓ Период полураспада 15 ч у молодых пациентов и 29 ч у пожилых пациентов
- ✓ Амантадин гидрохлорид (мидантан)

Амантадин

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury

Joseph T. Giacino, Ph.D., John Whyte, M.D., Ph.D., Emilia Bagiella, Ph.D., Kathleen Kalmar, Ph.D., Nancy Childs, M.D., Allen Khademi, M.D., Bernd Eifert, M.D., David Long, M.D., Douglas I. Katz, M.D., Sooja Cho, M.D., Stuart A. Yablon, M.D., Marianne Luther, M.D., Flora M. Hammond, M.D., Annette Nordenbo, M.D., Paul Novak, O.T.R., Walt Mercer, Ph.D., Petra Maurer-Karattup, Dr.Rer.Nat., and Mark Sherer, Ph.D.

- ✓Амантадин или плацебо в течении 4 недель 184 ВС или СМС на 4–16 нед после травмы
- ✓200- 400 mg
- ✓После 4 нед лечения: только 18% пациентов в группе, получавшей амантадин остались в ВС, по сравнению с 31% пациентов в ВС группы плацебо

Effect of Amantadine on Agitation in Critically Ill Patients With Traumatic Brain Injury

Jawaher A. Gramish, PharmD, Brian J. Kopp, PharmD,† and Asad E. Patanwala, PharmD‡*

4-16 нед после ЧМТ – 2 группы
(70 и 69 пациентов)
Амантадин 100 мг 2 раза в сутки
Использование галоперидола и бензодиазепинов одинаково в двух группах
Опиоиды чаще в группе с амантадином
ажитация пациентов чаще и длительнее в группе с амантадином

J Head Trauma Rehabil
Vol. 32, No. 5, pp. 308–318

Potential Impact of Amantadine on Aggression in Chronic Traumatic Brain Injury

Flora M. Hammond, MD; James F. Malec, PhD; Ross D. Zafonte, DO; Mark Sherer, PhD; Jennifer Bogner, PhD; Sureyya Dikmen, PhD; Marybeth P. Whitney, RN; Kathleen R. Bell, MD; Susan M. Perkins, PhD; Elizabeth A. Moser, MS

- 61 с амантадином и 57 плацебо > 6 мес после ЧМТ
- 100 мг 2 раза в сутки 28 дней
- значительное снижение агрессивности и раздражительности

Эффективность применения амантадина при ЧМТ

- Улучшение когнитивных функций, уменьшение раздражительности
- Уменьшение продолжительности комы
- 100-400 мг в день
- При признаках диэнцефальной симптоматики – амантадин используется параллельно с микроструйным введением клофелина

Амантадин (Пк-Мерц)

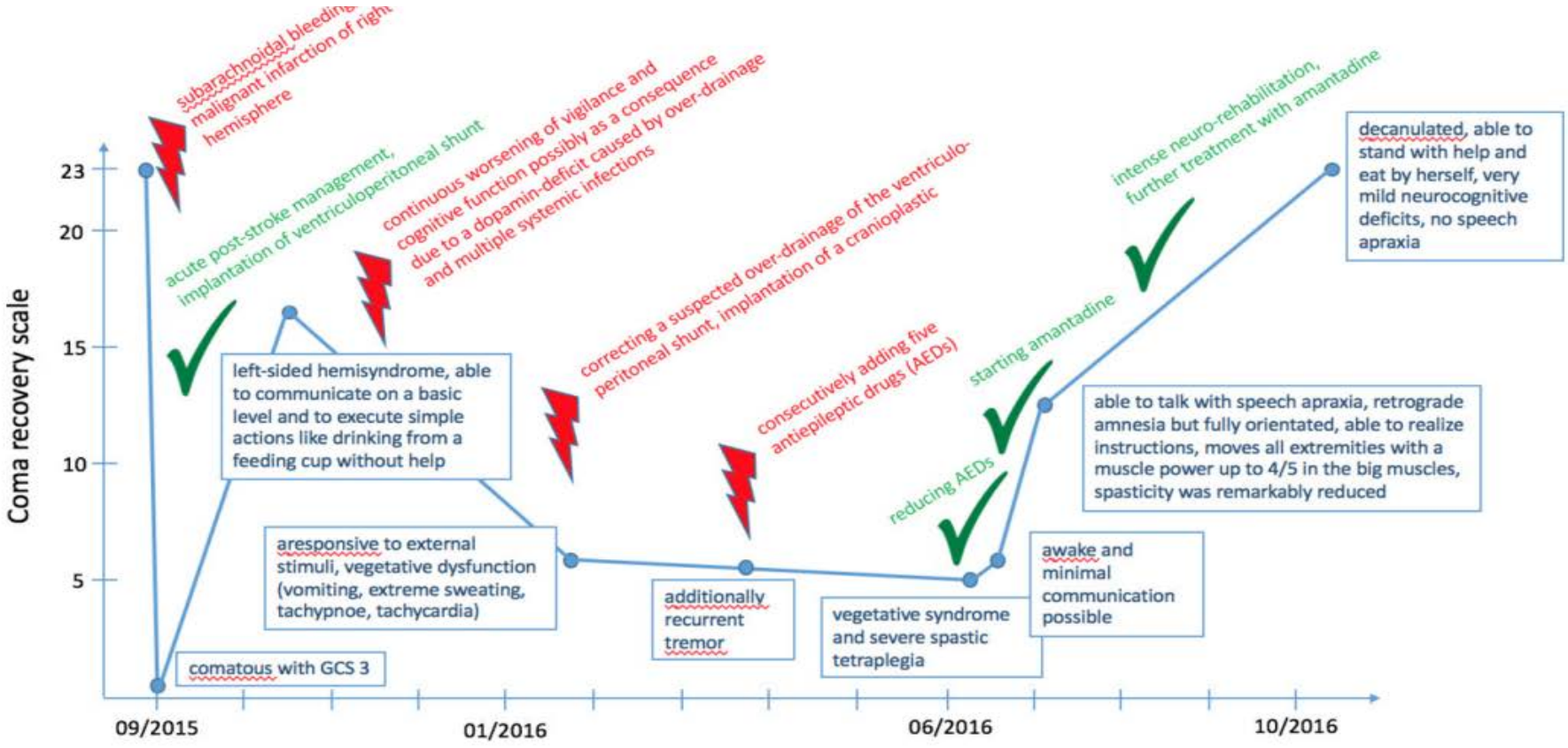
- При появления реакции бодрствования, у больных ранее находившихся в коме
- Длительная ИВЛ
- Снижение уровня бодрствования (в том числе обусловленные поражением ствола мозга)
- Аспонтанность, заторможенность
- Гипертермия центрального генеза

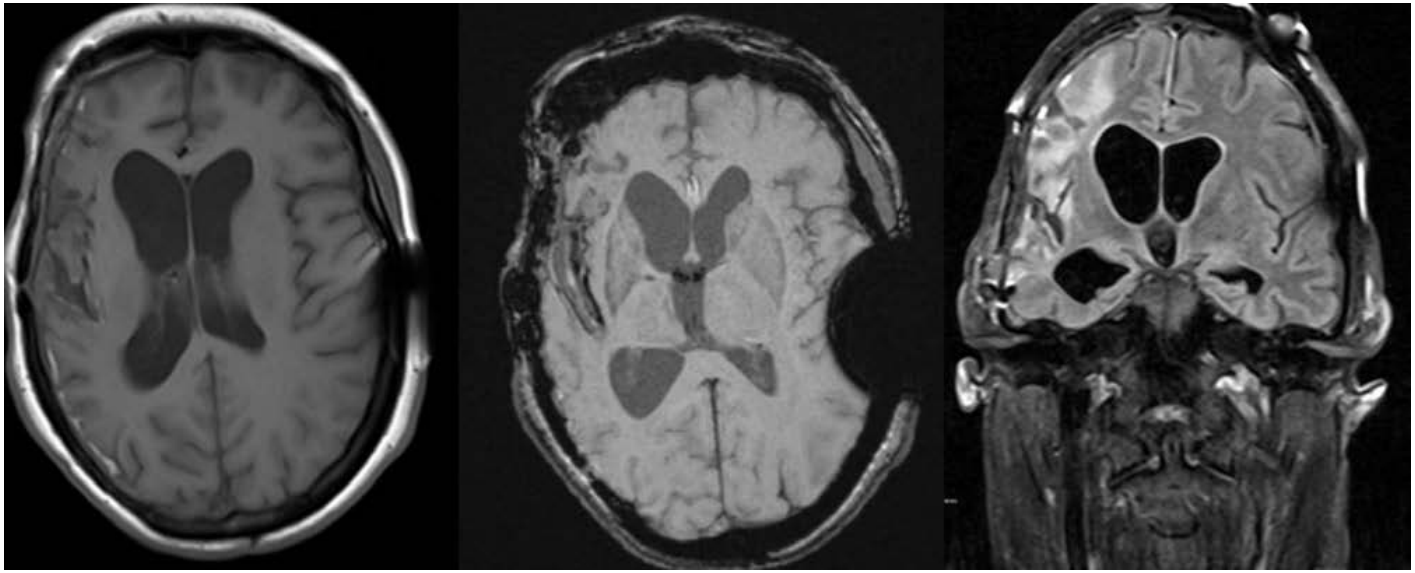
OPEN ACCESS

CASE REPORT

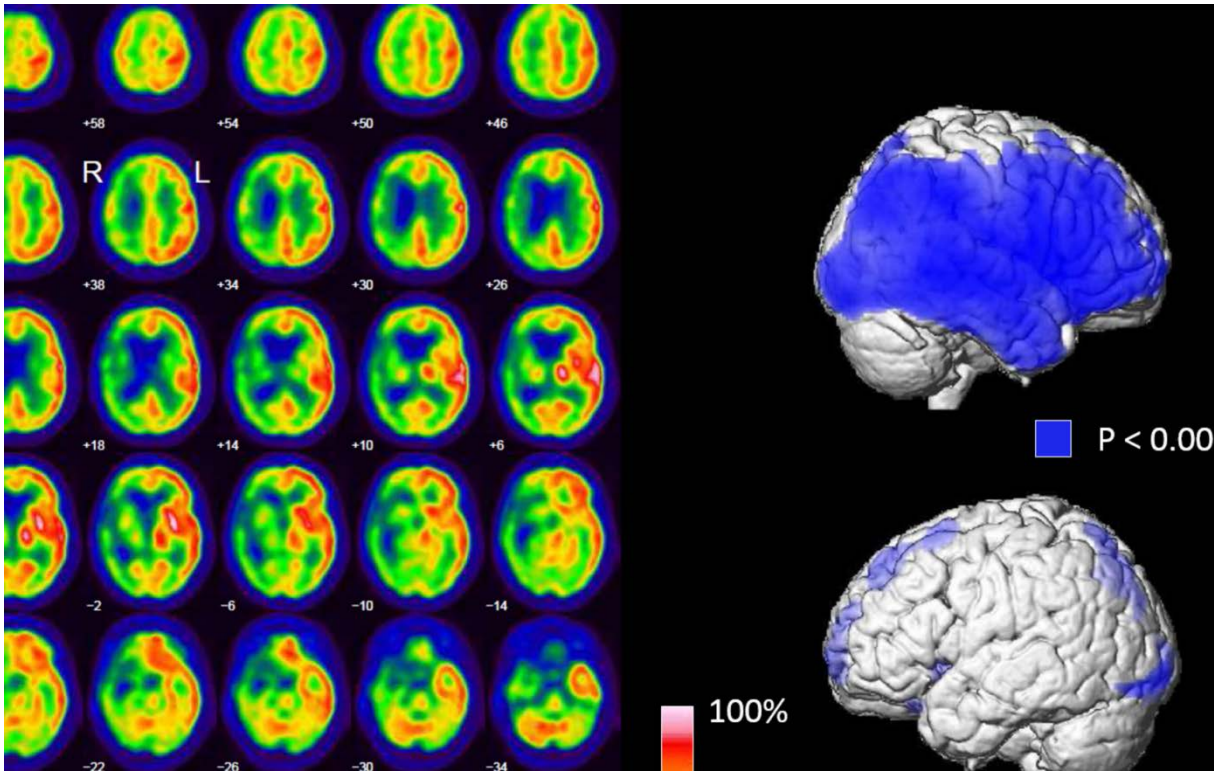
Awakening with amantadine from a persistent vegetative state after subarachnoid haemorrhage

Sophie Mirabell Lehnerer,[1] Franziska Scheibe,[1] Ralph Buchert,[2] Stefan Kliesch,[3] Andreas Meisel[1]





Амантадин
100 мг утром-
затем 200 мг –
Затем 300 мг
внутривенно



Не целесообразно использовать Амантадин в следующих ситуациях

- Продуктивные варианты нарушения сознания: галлюцинации, психомоторное возбуждение – делирий
- Наличие гиперкинезов: миоклоний, дистоний и тд
- Пароксизмальный синдром

Критерии эффективности нейромедиаторной терапии

- Отсутствие вегетативной нестабильности с акцентированием симпатических реакций: тахикардии, подъема артериального давления, повышенного потоотделения и т.д.
- Гармоничность цикла сон-бодрствование
- Отсутствие эпизодов психомоторного возбуждения, выраженной эмоциональной лабильности
- Улучшение показателей по шкалам, отражающим как общемозговую, так и очаговую неврологическую симптоматику

Спасибо за внимание!